

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

STIC-ILL

NO10/1

From: Ware, Todd
Sent: Tuesday, October 01, 2002 3:14 PM
T: STIC-ILL
Subject: 09/596,362

414729

Please send a copy of the following article to me in CM1-2D08
Thank you!
Todd
305-1700

8298635

L46 ANSWER 216 OF 253 SCISEARCH COPYRIGHT 2002 ISI (R)
AN 74:301319 SCISEARCH
GA The Genuine Article (R) Number: T9797
TI EFFECT OF KAVAIN ON ALCOHOLIC PATIENTS IN WITHDRAWAL
PHASE
AU KRYSPINE.K (Reprint)
CS UNIV VIENNA, PSYCHIAT KLIN, LAZARETTGASSE 14, A-1097 VIENNA, AUSTRIA;
LUDWIG BOLTZMANN INST SUCHT FORSCH, MACKGASSE 7-9, A-1237 VIENNA, AUSTRIA
CYA AUSTRIA
SO MUNCHENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, (1974) Vol. 116, No. 36, pp.
1557-1560.
DT Article; Journal
LA German
REC No References Keyed

4215961

VOLUME TIGHTLY BOUND



wechselnde
ittlich einge-
nsuffizienz

K. Kryspin-Exner

ts (Üb lkeit
tionen der
poetischen
ir selten be-
s rasch ab

poglykäm-
reiche Fak
(Nahrungs-
erkrankun-
ge Pharma-
Euglucon 5
r Glukose-
hen. Patien-
d nicht ko-
gefährdet
Dipar® - De-
folbutamid

(5-Chlor-2-
hexyl-

15 m. MwSt
15 m. MwSt

estimmten,
stinalen Un-
a, Magen-
n Patienten
Dosisredu-
Durch Ein-
Verträglich-
ktazidosen
schweren
ngen (z. B.
Leukämie,
Fällen sind

rbaren Trä-
ser wird im
auf beruht
ird ausge-

11).

0 m. MwSt
0 m. MwSt

Wirkung von Kavain bei Alkoholkranken in der Entziehungsphase

An 50 Alkoholkranken im Stadium des chronischen Alkoholismus wurde zur Behandlung des chronischen Abstinenzsyndroms im Doppelblindversuch Kavain in einer Dosierung von 600 mg täglich angewendet. Im Hinblick auf das Auftreten von Symptomen des chronischen Abstinenzsyndroms, vor allem aus dem vegetativen Störbereich, unterschied sich die Gruppe von 25 Patienten, die hochdosiertes Kavain erhielt, eindeutig von der Placebogruppe. Bei der Placebogruppe traten vegetative Symptome vermehrt auf. Während der fünföchigen Versuchsperiode zeigte sich keinerlei Hinweis auf eine Tendenz zur Abhängigkeit von Kavain, die Verträglichkeit der Substanz war sehr gut.

Effect of kavain on alcoholic patients in the withdrawal phase: Kavain at a dosage of 600 mg daily was used for the treatment of the chronic abstinence syndrome in a double blind trial in 50 alcoholics in the stage of chronic alcoholism. With respect to the appearance of symptoms of the chronic abstinence syndrome, especially in the sphere of autonomic disturbances, the group of 25 patients who received high doses of kavain differed clearly from the placebo group. In the placebo group, autonomic symptoms occurred increasingly. During the five-week period of the trial, there was no suggestion of a tendency to kavain dependence, and the substance was very well tolerated.

Nach jahrelanger Alkoholabhängigkeit kommt es bei plötzlichem Entzug erfahrungsgemäß zu Abstinenzerscheinungen, die sich als akute Abstinenzschwersten Ausmaßes bis zum Delirium tremens steigern können. Nach drei bis fünf Tagen Abstinenz ist das Auftreten akuter Abstinenzsyndrome nicht mehr zu erwarten, dagegen kommt es dann durch mehrere Wochen zu psychoorganischen, vegetativen und psychoreaktiven Veränderungen, die als chronisches oder protrahiertes Abstinenzsyndrom wellenförmig auftretend auch noch viele Wochen nach der erfolgreichen Behandlung beobachtet werden können. Diese Entziehungserscheinungen, die nach dem akuten Abstinenzsyndrom zu beobachten sind, sind generell auf vier Ursachen zurückzuführen:

1. ist das Vegetativum nach jahrelanger einseitiger Belastung mit Alkohol entweder gestört oder durch endogene oder exogene Reize leicht störbar. Daher kommt es zum Auftreten vegetativer Symptome wie z. B. Hyperhidrosis, Schlafstörungen, Inappetenz, Blutdruckschwankungen usw.;
2. bedingt jeder länger dauernde Alkoholismus durch organische Hirnschädigung das Auftreten eines

sog. organischen Psychosyndroms mit Einschränkung der Hirnleistung (Konzentration, Aufmerksamkeit, Denkfähigkeit, Merkfähigkeit usw.) und emotioneller Labilität, die sich zusammen mit dem auf organischer Basis verminderten Urteils- und Kritikvermögen periodisch störend bemerkbar machen;

3. führt der Verlust der Möglichkeit, intrapsychische Spannungen, Stimmungen usw. durch die Droge Alkohol auszugleichen, zu psychoreaktiven Veränderungen im Sinne von Angst, Depression, Reizbarkeit, Unruhe u. a. m.;

4. ist zu bedenken, daß die durch den Alkoholkonsum verdeckte, schon ursprünglich vorhandene Persönlichkeitsstörung nach der Unterbrechung der Sucht deutlicher zutage tritt. Es handelt sich um psychogene Störungen aller Art, vorzüglich um neurotische Symptomatik.

Univ.-Prof. Dr. med. K. Kryspin-Exner, Psychiatrische Klinik (Vorstand: Prof. Dr. P. Berner) der Universität, A-1097 Wien, Lazarettgasse 14, und Ludwig-Boltzmann-Institut für Suchtforschung (Leiter: Prof. Dr. med. K. Kryspin-Exner), A-1237 Wien, Mackgasse 7-9.

Aus der Mischung dieser vier Störbereiche resultiert das protrahierte Abstinenzsyndrom, das bei fehlender ärztlicher Überwachung oft genug Anlaß zum Rückfall in süchtiges Verhalten ist und außerdem primär noch mit der starken Suchttendenz vermennt auftritt, die später (oft allerdings erst nach mehr als 1 Jahr) an Intensität abnimmt.

Im ersten Stadium der Abstinenz, also einige Tage nach dem Entzug, können Psychopharmaka der Neuroleptikareihe die vegetativen Erscheinungen verstärken, während Tranquillizer gegenteilig wirken, aber in vielen Fällen zu einer Transposition süchtigen Verhaltens (Medikamentenabhängigkeit) führen. Aus der Gabe eines psychotropen Stoffes in dieser Phase der Abstinenz kann daher besonders relevant geschlossen werden, welche vegetativen Nebenerscheinungen er bedingt bzw. ob er bei primär Süchtigen zu süchtigem Verhalten Anlaß gibt. Einigen Inhaltsstoffen der Kava-Droge, vor allem dem Kavapyron Kavain, wird, wie sowohl aus pharmakologischen wie aus klinischen Versuchen abzuleiten ist, eine leicht tranquillisierende Wirkung zugeschrieben. Um zu prüfen, ob diese Substanz für die Behandlung des Abstinenzsyndroms geeignet sein könnte, begannen wir eine Studie mit Kavain in höherer als bisher üblicher Dosis, mit dem Ziel festzustellen

- a) welche Begleiteffekte dieser psychotrope Stoff an Alkoholkranken in der spezifischen Phase bewirken kann, ferner
- b) welche psychotrope Wirkung der Substanz, eventuell im Sinne eines therapeutischen Effektes beobachtet werden kann, und
- c) als besondere Fragestellung, ob Kavain auf Grund seines psychotropen Effektes zu süchtigem Verhalten führt.

Letztere Fragestellung wurde deshalb aufgegriffen, da Alkoholabhängige, und das sei nochmals betont, prinzipiell starke Tendenzen zu Medikamentenabhängigkeit zeigen, da sie primär Süchtige sind.

Der Arbeitskreis Földi, Zoltan u. a. wiesen nach, daß Kavain am vorgeschädigten Gehirn neurotoxisch indifferent ist und das Vigilanzniveau nicht beeinträchtigt. Kavain scheint seinen Zentralangriffspunkt wohl in der Formatio reticularis zu haben und wirkt zusätzlich psychovegetativ stabilisierend im Sinne einer trophotropen Beeinflussung. Auf Grund des pharmakologischen Effektes war eher zu erwarten, daß Kavain nicht zu einer Provokation von vegetativen

Symptomen führt, sondern diese (siehe oben) für die Abstinenzphase typischen Symptome eher im stabilisierenden Sinn günstig zu beeinflussen imstande ist. Dagegen wäre es hypothetisch möglich gewesen, daß der Gesamteffekt des Kavain bei den Patienten die Tendenz zur Medikamentenabhängigkeit gefördert hätte.

Methode

Da es besonders schwierig erscheint, Medikamentennebenwirkungen von den an sich im Rahmen der Abstinenz auftretenden Symptomen zu unterscheiden, wurde ein Doppelblindversuch (Kavain gegen Placebo) durchgeführt, wobei der Wirkstoff Kavain mit Kavain I und Placebo mit Kavain II bezeichnet wurde. Kavain I und Kavain II wurden vom November 1972 bis Januar 1973 an zwei Versuchsgruppen zu je 25 Probanden während der Dauer von fünf Wochen verabreicht. Bei allen Patienten handelte es sich um Alkoholabhängige nach durchschnittlich dreitägiger Abstinenz. Es wurde dreimal täglich eine Kapsel à 200 mg verabreicht. Alle Patienten erhielten in den ersten fünf Tagen eine Vitaminmischung injiziert. Vor Einsetzen des Kavains, also während der Phase der akuten Abstinenz, wurden 14 Patienten mit Tranquillizern, 6 mit Hypnotika und 8 mit Neuroleptika behandelt. Bei 12 Patienten wurden Tranquillizer und Hypnotika in Kombination und bei 10 Patienten Neuroleptika und Hypnotika in Kombination verabreicht. Bei Einsetzen der Kavainmedikation wurden alle sedierenden Substanzen abgesetzt, um die Kavainwirkung in reiner Form beurteilen zu können.

Tabelle 1: Vegetative Symptome unter Kavain I (Verum). Dauer der vegetativen Symptome

Vegetative Symptome	Patienten mit Nebenerscheinungen	Dauer
Müdigkeit	1	5 Wochen
Appetitlosigkeit	1	5 Wochen

Ergebnisse

Von den insgesamt 25 Patienten, die mit Kavain I behandelt wurden, klagten nur 2 über vegetative Symptomatik in Form von Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit. Alle übrigen Patienten fühlten sich durchwegs aktiver, leistungsfähiger, konzentrierter und psychisch ausgeglichener (Tabelle 1). Unter diesem Kollektiv war die Zahl der Patienten mit Ausfallserscheinungen im Vergleich zu den üblichen Beobachtungen bei Alkoholkranken erstaunlich gering.

Wirkung von Kavain bei Alkoholkranken in der Entziehungsphase

Bei den 25 Patienten, die mit Kavain II behandelt wurden, traten die für das protrahierte Abstinenzsyndrom typischen Symptome in wesentlich größerer Zahl auf (Tabelle 2). Das Symptombild des 2. Kollektivs unter Kavain II ähnelte eher den Beobachtungen, die man sonst an Alkoholkranken machen kann. Es war daher von unserer Seite anzunehmen, daß es sich beim zweiten Kollektiv um unbehandelte Fälle (Placebogruppe) handelte, während beim ersten Patientenkollektiv (Kavain I) ein therapeutisch günstiger Effekt des Kavain festzustellen war. Die Produktion oder Provokation der Symptome unter Kavain II war deshalb unwahrscheinlich, weil die Symptomatik, die die Patienten angaben, nicht den Grad der sonst üblichen Beobachtungen überstieg. Die zwei Patientenkollektive zeigten eine gleichartige Zusammensetzung im Hinblick auf Alter und Schweregrad des Alkoholismus, und auch die Vormedikation während der ersten Phase der Abstinenz (akutes Abstinenzsyndrom) war in der Zusammensetzung etwa gleich (Tabelle 3 und 4).

Zusammenfassend konnten wir feststellen, daß sich das Patientenkollektiv unter Kavain I eindeutig im Hinblick auf das Auftreten und den Schweregrad der Symptomatik von der Kavain-II-Gruppe unterschied (Tabelle 5).

Es handelt sich um ein Resultat, wie man es bei einer Doppelblindstudie an Alkoholkranken in der Abstinenz in seiner Eindeutigkeit kaum je beobachten konnte. Es trat damit der erstaunliche Fall ein, daß eine an sich schwach wirkende psychoaktive Substanz eindeutig vom Placebo klinisch zu unterscheiden war. Der Wirkstoff Kavain hat in keinem Fall süchtiges Verhalten und Verlangen nach höherer Dosierung hervorgerufen. Es sind keine vegetativen Ausfallserscheinungen durch Kavain provoziert worden, im Gegenteil, Kavain hat offensichtlich die Symptome des protrahierten Abstinenzsyndroms stark unterdrückt. Die Wirkungsqualität drückte sich, soweit es klinisch beobachtet werden kann, vor allem in einer vegetativen Stabilisierung aus, ohne daß eine deutliche Sedierung oder Stimulierung festzustellen war.

Tabelle 2: Symptome unter Kavain II (Placebo). Dauer der Symptomatik

Vegetative Symptome	Patienten mit Nebenerscheinungen	Dauer
<i>tiredness</i> Müdigkeit	5	4—5 Tage
<i>dizziness</i> Schwindel	1	1 Tag
<i>itching</i> Juckreiz	3	2—3 Tage
<i>nausea</i> Übelkeit, Appetitlosigkeit	2	2—3 Tage

Tabelle 3: Medikation der Kavain I-(Verum-)Gruppe während des akuten Abstinenzsyndroms (3—5 Tage nach dem Entzug)

Zwischenpräparate	Patientenzahl
Tranquilizer	6
Hypnotika	3
Komb. Hypnotika, Tranquilizer	7
Neuroleptika	4
Komb. Hypnotika, Neuroleptika	5

Wirkung von Kavain bei Alkoholkranken in der Entziehungsphase

Tabelle 4: Medikation der Kavain II-(Placebo-)Gruppe während des akuten Abstinenzsyndroms (3—5 Tage nach dem Entzug)

Zwischenpräparate	Patientenzahl
Tranquillizer	8
Hypnotika	3
Komb. Hypnotika, Tranquillizer	5
Neuroleptika	4
Komb. Hypnotika, Neuroleptika	5

Tabelle 5: Medikation mit Kavain

Kavain	absolute Fallzahl
Kavain I (Verum) ohne Symptome	23
Kavain I (Verum) mit Symptomen	2
Kavain II (Placebo) ohne Symptome	14
Kavain II (Placebo) mit Symptomen	11

Der Versuch mit einer hohen Dosis (600 mg tgl.) Kavain hat daher überraschenderweise ergeben, daß diese Substanz einen sehr guten kurativen Effekt auf protrahierte Entziehungserscheinungen bei Alkoholkranken hat, während vegetative Begleitwirkungen und vor allem eine verstärkte Tendenz zu süchtigem Verhalten nicht zu beobachten waren. Aus den Erfahrungen mit anderen psychoaktiven Substanzen, die in gleicher Indikation eingesetzt wurden, kann geschlos-

sen werden, daß Kavain einen vergleichsweise sehr milden und stabilisierenden Effekt besitzt und auch in hohen Dosen sehr gut vertragen wird, ohne daß sich irgendwelche Hinweise finden könnten, daß es als Suchtmittel geeignet ist. Dieses Ergebnis der ersten Überblicksuntersuchung läßt es geraten erscheinen, Kavain als Therapeutikum in hoher Dosierung an Alkoholkranken in der Abstinenz weiter systematisch zu untersuchen.